

Ewa Chmielowska^{1,3}, Aleksandra Grzanka², Anna Krause¹, Maciej Studziński¹,
Marcin Świeżyński¹, Kinga Lewandowska¹, Katarzyna Kalinowska¹, Jan Kopec¹

¹Oddział Kliniczny Onkologii, Centrum Onkologii w Bydgoszczy

²Katedra i Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Pciową i Immunodermatologii Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

³Katedra i Klinika Onkologii i Brachyterapii Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

Ocena korzyści klinicznej i bezpieczeństwa stosowania interferonu alfa-2b (INF) w leczeniu ziarniniaka grzybiastego

Safety and efficacy of interferon-alfa2b (IFN) in the treatment of patients with mycosis fungoides

Adres do korespondencji:

Dr med. Ewa Chmielowska
Oddział Kliniczny Onkologii,
Centrum Onkologii w Bydgoszczy
ul. Romanowskiej 2, 85–796 Bydgoszcz
Tel.: +48 (52) 374 34 17
e-mail: ewacelin@poczta.wprost.pl

STRESZCZENIE

W niniejszej pracy przedstawiono własne, jednoosobowe doświadczenia dotyczące stosowania interferonu w pierwszej linii leczenia systemowego ziarniniaka grzybiastego. Badaniem objęto grupę chorych leczonych w Centrum Onkologii w Bydgoszczy, u których po wyczerpaniu możliwości leczenia miejscowego oraz w stopniu zaawansowania Ib–III podjęto terapię systemową. Maksymalny czas prowadzenia terapii sięgał 3 lat. Interferon alfa jest leczeniem dobrze tolerowanym, skutkującym poprawą jakości życia u 80% chorych. Lek ten powoduje znaczną bądź całkowitą remisję trwającą do kilkunastu miesięcy. Terapia ziarniniaka grzybiastego jest leczeniem choroby przewlekłej, co wpływa na zasady prowadzenia terapii.

Słowa kluczowe: ziarniniak grzybiasty, interferon, skuteczność, jakość życia

ABSTRACT

This paper reports our own experience on interferon-alpha as the first-line systemic treatment of mycosis fungoides in the group of patients with advanced stages of disease after failure of skin-directed therapies. Therapy resulted in improved quality of life and long-lasting, high response rate up to 80%. Given chronic character of MF special account must be taken not only to efficacy of the therapy, but also the safety.

Key words: mycosis fungoides, interferon, efficacy, quality of life

Onkol. Prak. Klin. 2011; 7, 6: 301–310

Onkologia w Praktyce Klinicznej
2011, tom 7, nr 6, 301–310
Copyright © 2011 Via Medica
ISSN 1734–3542
www.opk.viamedica.pl

Wstęp

Ziarniniak grzybiasty (MF, *mycosis fungoides*) należy do chłoniaków skóry T-komórkowych (CTCL, *cutaneous T-cell lymphoma*). Stanowi on najczęstszą ich odmianę (około 50% CTCL). Definicja pierwotnych chłoniaków skóry określa stan zajęcia skóry bez obecności komórek chłoniakowych w węzłach chłonnych,

szpiku lub narządach wewnętrznych [1]. Jest to schorzenie rzadkie (1–2/100 000 osób/rok) [2, 3]. Chłoniaki te mają najczęściej przebieg przewlekły, a całkowite, trwałe wyleczenie chorego rzadko jest możliwe. Pacjenci pozostają pod opieką dermatologów i poddaje się ich leczeniu miejscowemu nawet do 10 lat od pierwszych objawów. Postawienie rozpoznania na początku choroby bywa trudne z powodu niespecyficznych zmian skórnych,

przypominających niekiedy takie choroby zapalne, jak atopowe zapalenie skóry, wyprysk czy łuszczycę [4–6]. W przypadkach opornych na leczenie należy brać pod uwagę chłoniaka skóry i wykonywać biopsję nawet raz na pół roku. Podobnie niediagnostyczny bywa obraz histopatologiczny, rozrost limfocytów jest poliklonalny. Chłoniaka udaje się potwierdzić niekiedy dopiero w fazie zmian naciekowych. Pojawienie się zmian guzowatych, uogólnionej erytrodemii, znacznego powiększenia węzłów chłonnych lub komórek Sezary’ego w krwi obwodowej świadczy o zmianie dynamiki choroby i istotnie pogarsza rokowanie. Istotną cechą tego schorzenia jest duży wpływ na jakość życia pacjenta. Dotyczy to przede wszystkim objawów subiektywnych, takich jak świąd (niekiedy silny i bezustanny), oraz obiektywnych pod postacią polimorficznych, widocznych zmian skórnych, prowadzących do oszpecenia lub utraty zdolności do normalnego funkcjonowania z powodu owrzodzeń skóry, sączenia, łuszczenia, bólu. W dalszej konsekwencji może być przyczyną znacznych zaburzeń życia prywatnego, zawodowego i społecznego. Postępowanie terapeutyczne zależy od rozpoznania histopatologicznego i stopnia zaawansowania nowotworu. Leczenie miejscowe, które bywa stosowane u tych chorych latami, to głównie maści steroidowe i leczenie światłem [7]. Najlepsze efekty daje terapia PUVA, ale można też stosować naświetlania UVB 311 [8, 9]. Miejscowo stosuje się retinoidy, karmustynę, mechloreteminę, które są ogólnie dostępne. Leczenie systemowe podejmuje się, gdy schorzenie ulega nasileniu przy oporności na dotychczas stosowane metody. Progresja zmian oznacza uogólnienie erytrodemii, pojawienie się zmian guzowatych, znaczne nasilenie świądu. W tym momencie trzeba podkreślić znaczenie współpracy placówek dermatologicznych i onkologicznych. Chorzy powinni być objęci opieką zarówno dermatologa, jak i onkologa, aby możliwe było skierowanie ich do leczenia we właściwym momencie; należy bowiem uważać na to, by nie doprowadzić do bardzo dużego nasilenia zmian. W początkowych stadiach najlepsze efekty przynosi terapia skojarzona PUVA z interferonem [10, 11]. Chorych na ziarniniaka można leczyć również z zastosowaniem radioterapii, zarówno wybranego obszaru, na teren zmiany guzowatej, jak i całej skóry [12, 13]. Rekomenduje się, zwłaszcza przy obecności komórek Sezary’ego we krwi, fotoforezę pozaustrojową [14]. Leczenie systemowe obejmuje zastosowanie interferonu alfa w dawce najczęściej 3 mln 3 razy w tygodniu. W przypadku dużego zaawansowania jako tak zwany *debulking* zaleca się doksorubicynę liposomalną [15, 16] lub gemcytabinę [17, 18]. Terapia interferonem ma także charakter leczenia podtrzymującego. W pierwszej linii, zwłaszcza w przypadku nietolerancji interferonu, można podjąć próbę leczenia metotreksatem w formie doustnej [19]. W leczeniu choroby nawrotowej odpornej na interferon

rejestrację uzyskał beksaroten. Ostatnio zarejestrowano także romidepsynę [20], worinostat [21–23], denileukin diffitoks [24, 25]. Trwają badania nad zastosowaniem lenalidomidu w fazie leczenia podtrzymującego, oceniany jest także alemtuzumab (przeciwciało anty-CD52) oraz brentuksymab wendotin (przeciwciało anty-CD30) [26]. Schematów wielolekowych i innych cytostatyków raczej nie zaleca się, ponieważ działanie immunosupresyjne przy uszkodzonej barierze skórnej i licznych nadkażeniach bakteryjnych może prowadzić do powikłań zagrażających życiu [27]. Szczególnie niekorzystny profil toksyczności obserwowano w przypadku zastosowania analogów puryn, takich jak fludarabina i kladrybina. Ze względu na fakt, że jest to choroba rzadka, prace opisujące duże grupy chorych, zwłaszcza leczonych z zastosowaniem tego samego schematu, są nieliczne. Z tych samych powodów nie przeprowadzono również zbyt wielu badań klinicznych. Niewątpliwie jednak w ostatnich latach obserwuje się wyraźny wzrost zainteresowania tym schorzeniem i zwiększenie możliwości terapeutycznych. Niestety w Polsce sytuacja tej grupy chorych jest bardzo trudna. Ziarniniak nie jest uznany za chorobę rzadką, co ogranicza wprowadzanie nowych, kosztownych terapii. Zakres refundacyjny jest niezwykle wąski. Możliwe jest zastosowanie interferonu oraz metotreksatu. Interferon pozostaje więc podstawowym lekiem w leczeniu tego schorzenia, które drastycznie, wraz z upływem lat, pogarsza jakość życia chorego [11].

Materiał i metody

Pacjenci

Badaniem objęto pacjentów skierowanych ze współpracującej z Centrum Onkologii Kliniki Dermatologicznej UMK w latach 2007–2011 (33 chorych z rozpoznaniem bądź podejrzeniem MF). Wszystkich chorych od wielu lat leczono dermatologicznie z powodu zmian dotyczących skóry rozpoznawanych najpierw jako skaza atopowa, łuszczycy, przyłuszczycy, keratopapilloma. Chorych po postawieniu diagnozy ziarniniaka grzybiastego leczono miejscowo, a w przypadku nasilenia zmian mimo terapii lub wątpliwości diagnostycznych kierowano do Centrum Onkologii. Wśród nich było 11 kobiet i 22 mężczyzn. Wiek badanych wahał się od 38 do 83 lat, średnia wieku wynosiła 58 lat. Stan pacjentów był dobry lub zadowalający (0–2 wg skali Zubrod), jedynie 6 chorych (18%) było w stanie średniociężkim z powodu zaawansowania choroby, nadkażeń bakteryjnych oraz schorzeń towarzyszących, w tym współistnienia innego typu chłoniaka w węzłach chłonnych (rozlany chłoniak z dużych komórek B, chłoniak anaplastyczny z komórek T, chłoniak angioimmunoblastyczny). Wyniki podstawowych testów laboratoryjnych oceniających układ krwiotwórczy, funkcję

nerek, wątroby były prawidłowe, również w badaniach obrazowych nie stwierdzano zmian w obrębie klatki piersiowej i jamy brzusznej. Nie odnotowano powiększenia węzłów chłonnych obwodowych (wyjątek stanowili chorzy ze współistniejącym chłoniakiem). Jedynie w grupie 6 chorych, których stan sprawności oceniano na 3 według skali Zubrod, stwierdzano podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) oraz obniżone stężenie albumin jako wynik sączenia zmian i współistnienia innego chłoniaka.

Chorych wcześniej nie leczono systemowo, otrzymywali oni jedynie leczenie miejscowe. Polegało ono na stosowaniu steroidów o dużej sile działania, acytretyny, przy rozległych zmianach stosowano również UVB311, terapię PUVA.

Metody

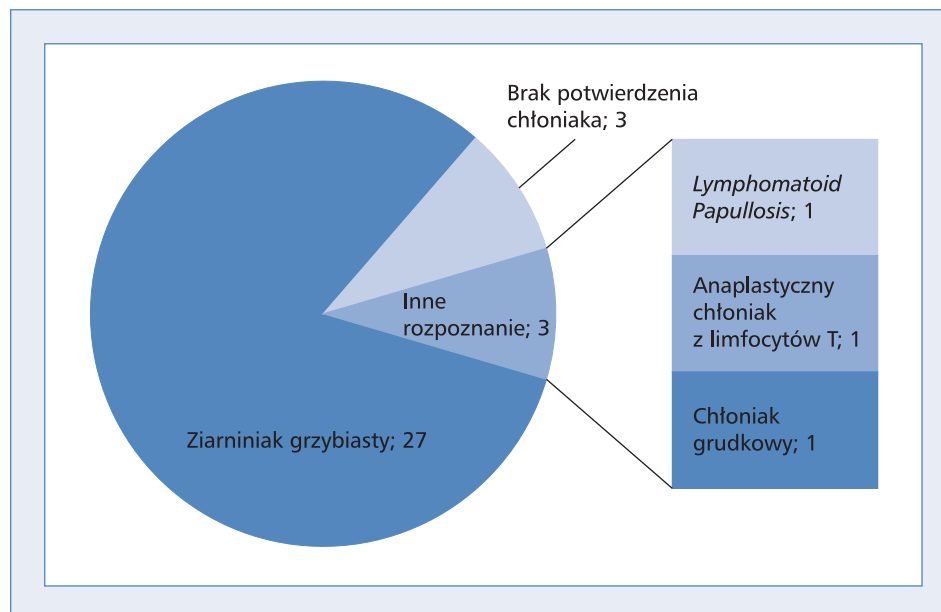
Plan leczenia zakładał podanie interferonu alfa w dawce 3 mln 3 razy w tygodniu do czasu utrzymywania się korzyści klinicznej takiej terapii. Brano pod uwagę fakt, że jest to choroba przewlekła i należy oceniać zarówno wygląd skóry, jak i samopoczucie chorego, w tym natężenie świądu. Chorym zalecano profilaktykę zespołu rzekomogrypowego z zastosowaniem paracetamolu. Metotreksat [19], dokсорubicynę (w tym liposomalną lub liposomalną pegylowaną) stosowano w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na terapię interferonem, czyli niespełniającej kryteriów częściowej regresji

(PR, *partial regression*). Chemioterapię stosowano do czasu uzyskania PR. Ocena odpowiedzi polegała na uzyskaniu informacji od chorych o samopoczuciu i obecności świądu, ocenie zmian skórnych według powszechnie uznanych zasad [10, 28], obejmujących takie kryteria, jak: całkowita remisja (CR, *complete remission*) — ustąpienie zmian, PR — zmniejszenie zmian o ponad 50%, MC (*minimal change*) — poprawa minimalna, stabilizacja choroby (SD, *stable disease*), progresja (PD, *progressive disease*).

Wyniki

Spośród 33 przebadanych osób u 6 nie podtrzymano rozpoznania MF (ryc. 1). U 3 osób nie uzyskano potwierdzenia rozpoznania obecności komórek chłoniakowych w skórze, pacjentów tych objęto dalszą diagnostyką i obserwacją. U kolejnych 3 osób rozpoznano inny typ chłoniaka — *lymphomatoid papullosis*, chłoniaka grudkowego (FL, *follicular lymphoma*), pierwotnego skórno chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek T CD30+ (ALCL, *anaplastic large cell lymphoma*). Chorzy ci otrzymali stosowne leczenie.

Rozpoznanie MF udokumentowano u 27 chorych (tab. 1), jednak leczenie interferonem podjęto jedynie u 25 osób, ponieważ u 2 pacjentów nie potwierdzono wskazań do rozpoczynania terapii ze względu na wczesne zaawansowanie lub całkowitą remisję po terapii PUVA.



Rycina 1. Populacja chorych kierowanych do Centrum Onkologii z podejrzeniem ziarniniaka grzybiastego

Figure 1. The population of patients suspected of having mycosis fungoides directed to the Oncology Centre

Tabela 1. Stopień zaawansowania chorych z rozpoznaniem ziarniniaka grzybiastego (MF)**Table 1.** Characteristics of patients with mycosis fungoides (MF) diagnosis — staging according to ISCL/EORTC

Stopień zaawansowania klinicznego według klasyfikacji ISCL/EORTC	Liczba chorych
I	3
II	10
IIA	7
IIB	3
III	14
Łączna ilość chorych z rozpoznaniem MF	27

ISCL/EORTC — *International Society of Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment***Tabela 2. Charakterystyka grupy chorych wyłączonych z ostatecznej analizy (n = 11)****Table 2.** Characteristics of patients excluded from final analysis

Liczba chorych	Przyczyna wyłączenia z analizy
3	Brak potwierdzenia chłoniaka skóry
3	Rozpoznanie innego chłoniaka skóry: <ul style="list-style-type: none"> • <i>lyphomatoid papulosis</i> • pierwotny skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek T CD30+ • chłoniak grudkowy
2	Pacjenci z rozpoznaniem MF nieleczeni IFN- α
3	Pacjenci ze współistniejącym MF i innym procesem limfoproliferacyjnym: <ul style="list-style-type: none"> • chory w wieku 63 lat — rozpoznanie: MF, DLBCL — leczony chemioterapią CHOP, a następnie IFN; uzyskano CR • chory w wieku 70 lat — rozpoznanie: MF, anaplastyczny chłoniak z komórek T — leczony chemioterapią ProMACE-CytaBOM oraz IFN; uzyskano CR • chory w wieku 53 lat — rozpoznanie: MF, chłoniak angioimmunoblastyczny — leczony chemioterapią (doksorubicyna) oraz IFN; uzyskano PR

IFN — interferon; MF (*mycosis fungoides*) — ziarniniak grzybiasty; DLBCL (*diffuse large B-cell lymphoma*) — rozlany chłoniak olbrzymiokomórkowy typu B; CR (*complete remission*) — remisja całkowita; PR (*partial remission*) — remisja częściowa; CHOP — cyklofosamid, prednizon, winkrystyna, doksorubicyna

Z dalszej oceny wyłączono także 3 pacjentów, u których stosowano chemioterapię wielolekową oraz interferon

Tabela 3. Liczba chorych leczonych interferonem (IFN) — podsumowanie**Table 3.** Group of patients treated with interferon (IFN) — summary

Stopień zaawansowania klinicznego	Liczba chorych	Czas terapii IFN (miesiące)
I	1	1,5
II	7	
IIA	4	11,8
IIB	3	14,7
III	14	13,1
Łączna liczba chorych:	22	Mediana długości leczenia IFN: 12 miesięcy

Tabela 4. Wyniki leczenia w grupie pacjentów leczonych interferonem (IFN) dłużej niż 12 miesięcy**Table 4.** Results of treatment in patients treated with interferon (IFN) for longer than 12 months

Stopień zaawansowania klinicznego	Liczba chorych	Czas terapii IFN (dni)
I	0	—
IIA	2	439
IIB	2	636,5
III	7	657
	11	Średni czas leczenia IFN — 613 dni

z uwagi na współistnienie dwóch różnych typów chłoniaków (tab. 2). Choć u wszystkich tych chorych udało się uzyskać bardzo dobrą odpowiedź na leczenie w zakresie obu schorzeń i długi czas przeżycia, terapię prowadzono w sposób odmienny od tego, który jest przedmiotem niniejszej pracy.

Jednorodna grupa chorych leczonych interferonem obejmowała 22 osoby. W tabeli 3 przedstawiono zaawansowanie w chwili rozpoczęcia leczenia.

Odsetek uzyskanych całkowitych odpowiedzi wyniósł 81%, z czego u 60% uzyskano PR, a 20% stanowiły CR. Średnia czasu stosowania interferonu wyniosła 378 dni. Prawdopodobieństwo rocznego przeżycia wolnego od niepowodzenia terapii osiągnęło 77%.

Ponad 12 miesięcy interferon otrzymuje lub otrzymywało 11 osób (średni czas stosowania leku wynosi 613 dni) — u 3 z nich leczenie zakończono z powodu jednoznacznej progresji choroby po długotrwałym leczeniu interferonem, natomiast u 1 chorego ze względu na toksyczność wątrobową (średnia czasu do niepowodzenia leczenia wyniosła 686 dni) (tab. 4).

Tabela 5. Wyniki leczenia w grupie pacjentów leczonych interferonem (INF) krócej niż 12 miesięcy

Table 5. Results of treatment in patients treated with interferon (INF) for less than 12 months

Stopień zaawansowania	Liczba chorych	Czas terapii INF (dni)	
I	1	49	Pacjentka kontynuuje leczenie INF
IIA	2	270	Dwóch pacjentów kontynuuje leczenie INF
IIB	1	50	Pacjent kontynuuje leczenie INF
III	7	134	Trzech pacjentów kontynuuje leczenie INF U 4 pacjentów zakończono leczenie INF

Interferon nie dłużej niż 12 miesięcy otrzymywało 11 osób (tab. 5). W tej grupie 7 pacjentów — po uzyskaniu korzyści klinicznej — nadal kontynuuje tę terapię. Pozostałe 4 osoby to pacjenci, u których wystąpiła nietolerancja dalszej terapii lub stwierdzono u nich progresję choroby.

Ze względu na niezamkniętą ciągle obserwację leczonych chorych, napływ nowych pacjentów, indywidualizację postępowania terapeutycznego, a także przewlekły charakter schorzenia zdecydowano o przedstawieniu wyników w zbiorczej tabeli prezentującej szczegóły postępowania u każdego chorego leczonego pierwotnie interferonem w monoterapii (tab. 6). Osobno przedstawiono ocenę występowania objawów niepożądanych.

Działania niepożądane

Chorzy dobrze tolerowali i akceptowali leczenie. Żaden pacjent nie odmówił kontynuacji tej długotrwałej terapii. Do najczęstszych działań niepożądanych należało występowanie ogólnego osłabienia (6 chorych — 33%), leukopenii (12 pacjentów — 66%), niedokrwistości (13 badanych — 72%) oraz przejściowego nasilenia dolegliwości bólowych/dyskomfortu ze strony chorobowo zmienionej skóry (3 chorych — 17%) (tab. 7) [29]. Wymienione działania niepożądane tylko u 3 pacjentów miały nasilenie w stopniu równym lub większym 3 według *Common Terminology Criteria for Adverse Events* wersja 4.02 (CTCAE 4.02) — ciężki epizod depresji u 1 pacjenta wyjściowo obciążonego schorzeniem psychicznym, pancytopenia u pacjenta otrzymującego jednocześnie interferon oraz metotreksat oraz hepatotoksyczność u kolejnego chorego.

Dyskusja

Podstawą prezentacji efektów leczenia interferonem, z uwzględnieniem aspektu powikłań tej terapii chorych na ziarniniaka grzybiastego, jest relatywnie duża populacja tych pacjentów w regionie kujawsko-po-

morskim. W wyniku współpracy Kliniki Dermatologii UMK z bydgoskim Centrum Onkologii do leczenia skierowano 33 pacjentów w stosunkowo krótkim czasie (4 lata). Uzyskane wyniki w zakresie odpowiedzi na leczenie oraz ocena toksyczności są zgodne z istniejącymi opublikowanymi doniesieniami [10, 30–32]. W krajowym piśmiennictwie brakuje doniesień o leczeniu dużych grup chorych z rozpoznaniem chłoniaka skóry T-komórkowego. Prace dotyczące tego zagadnienia odnoszą się jedynie do opisów przypadków lub omówień patomorfologii, kliniki i klasyfikacji tego schorzenia [1, 4, 5, 32–34]. Problem leczenia tej grupy chorych jest obecnie przedmiotem zainteresowania z uwagi na pojawiające się nowe leki. W ciągu ostatnich dwóch lat zarejestrowano w Stanach Zjednoczonych cztery nowe preparaty (worinostat — 2010 [21–23], denileukin diffitoks — 2010 [24, 25], romidepsin — 2011, pralatreksat — 2011 [35]), a inne leki są przedmiotem toczących się badań klinicznych (brentuksymab wendotin) [26]. Ziarniniak grzybiasty jest chorobą przewlekłą, reagującą na leczenie miejscowe przez wiele lat, dopiero w drugiej fazie konieczne jest zastosowanie leczenia systemowego [30]. Poza obrazem zespołu Sezary'ego nie stanowi zagrożenia życia dla pacjenta, ale wpływ na chorego jest ogromny poprzez niekiedy dramatyczne upośledzenie jakości życia. Taki obraz choroby nakłada obowiązek podjęcia starań, których celem jest poprawa jakości życia oraz zmniejszenie zmian skórnych. Przewlekły charakter choroby sugeruje potrzebę włączenia terapii niepowodującej istotnej toksyczności oraz możliwej do stosowania przez długi okres czasu. Spośród kilku rodzajów interferonu najlepiej poznany i mający najszersze zastosowanie w klinice jest interferon alfa-2a. Wartość terapii tym lekiem w chłoniakach skóry T i B wykazywana jest w piśmiennictwie od wielu lat [31, 36–40]. Po raz pierwszy skuteczność leczenia interferonem w ziarniniaku opisali Bunn i wsp. w 1986 roku [36], którzy wykazali, że lek ten powoduje 45-procentowy odsetek odpowiedzi po 3 miesiącach leczenia. Inni autorzy wskazują na zarówno rozpiętość dawki, w jakiej można stosować interferon: 1–18 mln, jak i na różnorodność sposobów podawania (od codziennego

Tabela 6. Charakterystyka grupy 22 chorych leczonych interferonem (IFN) — podsumowanie

Table 6. Characteristics of the 22 patients treated with interferon (IFN) — summary

Lp.	Płeć	Wiek (lata)	Stopień zaawansowania	Czas terapii IFN (dni)	Kontynuacja leczenia IFN	Czas do uzyskania remisji PR (dni)	Uzyskanie CR i DFS (dni)	Konieczność dołączenia chemioterapii	Czas do rozpoczęcia chemioterapii od włączenia IFN (dni)
1	K	51	III	1003	Nie — wyczerpanie korzyści klinicznej; leczenie beksarotenenem	527	Nie	DOX	1008
2	K	57	III	713	Nie — wyczerpanie korzyści klinicznej; leczenie gemcytabiną	370	Tak (343)	DOX	290
3	M	55	III	112	Nie — nietolerancja leczenia, leczenie MTX	54	Nie	MTX	0
4	M	58	III	686	Tak — w połączeniu z gemcytabiną	28	Tak (330)	DOX	210
5	M	56	III	177	Nie — progresja i zgon	–	Nie	CHOP	0
6	M	53	IIB	594	Nie — wzrost stężenia enzymów wątrobowych, toksyczność		Tak (84)	CHOP, DOX	39
7	M	56	IIA	437	Tak	28	Tak (322)		
8	M	62	III	679	Tak	21	Nie		
9	M	66	IIB	679	Tak	28	Tak (581)		
10	K	61	III	91	Nie — brak odpowiedzi, progresja i zgon	–	nie	MTX	



Tabela 6. Charakterystyka grupy 22 chorych leczonych interferonem (INF) — podsumowanie: kontynuacja

Table 6. Characteristics of the 22 patients treated with interferon (INF) — summary: continuation

Lp.	Płeć	Wiek (lata)	Stopień zaawansowania	Czas terapii INF (dni)	Kontynuacja leczenia INF	Czas do uzyskania remisji PR (dni)	Uzyskanie CR i DFS (dni)	Konieczność dołączenia chemioterapii	Czas do rozpoczęcia chemioterapii od włączenia INF (dni)
11	K	53	III	524	Tak — obecnie z MTX	55	Nie		
12	M	73	III	189	Nie — niska tolerancja leczenia oraz brak odpowiedzi	–	Nie	pegDOX, DOX	16
13	K	66	IIA	441	Tak	56	Nie		
14	M	59	III	391	Tak	266	Nie		
15	M	62	IIA	322	Tak	138	Nie		
16	M	62	III	602	Nie — wyczerpanie korzyści klinicznej, leczenie beksarotenenem	42	Nie	DOX	386
17	M	42	III	254	Tak	30	Nie		
18	K	63	IIA	217	Tak	70	Nie		
19	K	51	III	61	Tak	61	Nie		
20	K	47	IIB	50	Tak	50	Nie		
21	M	64	III	53	Tak	53	Nie		
22	K	56	I	49	Tak	49	Nie		
Średnia wieku 57,8 roku				Mediana czasu stosowania interferonu — 356,5 dnia					

K — kobieta; M — mężczyzna; MTX — metotreksat; DOX — dokсорubicyna; pegDOX — pegylowana liposomalna dokсорubicyna; CHOP — cyklofosfamid, prednizon, winkrystyna, dokсорubicyna; CR (complete remission) — remisja całkowita; PR (partial remission) — remisja częściowa; DFS (disease-free survival) — czas wolny od choroby

Tabela 7. Działania niepożądane odnotowane podczas terapii interferonem (IFN)

Table 7. Adverse events during interferon (IFN) therapy

Działanie niepożądane	Liczba chorych (%)	Stopień nasilenia 1.–2.	Stopień nasilenia 3.–4.
		wg CTCAE	wg CTCAE
Oslabienie	6 (33%)	6	0
Zespół rzekomogrypowy	3 (17%)	3	0
Bóle chorobowo zmienionej skóry	3 (17%)	3	0
Leukopenia	12 (66%)	11	1
Niedokrwistość	13 (72%)	12	0
Hipertransaminazemia	2 (1%)	1	1
Świąd	1 (< 1%)	1	0
Arytmia	1 (< 1%)	1	0
Napad drgawkowy	1 (< 1%)	1	0
Depresja	2 (1%)	1	1

CTCAE — Common Terminology Criteria for Adverse Events

do 2 razy w tygodniu, zarówno podskórnie, jak i do guza, czy w okolicy dużych zmian) [31]. Jednym z możliwych schematów stosowania interferonu jest dawka 3 mln, podawana do 3 razy w tygodniu [41]. Wykazano, że rozpoczęcie leczenia od tej dawki powoduje zmniejszenie objawów toksycznych do minimum, a wzrost dawki w przypadku nieskuteczności leczenia chorzy tolerują lepiej niż zastosowanie leku od razu w dawce wysokiej. Dawka 9 mln dziennie 3 razy w tygodniu jest maksymalną dawką tolerowaną przez dłuższy okres czasu. Co ciekawe, zaawansowanie choroby nie koreluje istotnie ze stopniem odpowiedzi na leczenie, jak również wysokość dawki nie ma znaczącego wpływu na jakość odpowiedzi na leczenie [31]. Uwzględniając jednak aspekt długoterminowej terapii bez narażania chorego na działania niepożądane nasilone, dawką z wyboru jest 3 mln (częstotliwość 3 razy w tygodniu), z możliwością zmniejszenia do 2-krotnego podania w tygodniu, gdy uzyskano remisję choroby. Czasu leczenia również nie określono [10, 42], bywa ono stosowane przez wiele miesięcy i po osiągnięciu maksymalnej odpowiedzi częstość podawania może ulec zmniejszeniu. Uwzględniając fakt, że jest to choroba przewlekła z powolnym przebiegiem, wydaje się zasadne leczenie podtrzymujące [42], zwłaszcza wobec niewielkiej liczby leków, które można zastosować w przypadku wznowy choroby. Zaletą leczenia jest brak dawki toksycznej kumulacyjnej, brak danych na indukcję wtórnych nowotworów, brak danych wskazujących na supresję szpiku, brak toksyczności wymagających monitorowania [29, 40, 43]. Reasumując zasady prowadzenia terapii interferonem alfa-2a ziarniniaka grzybiastego, którymi kierowali się autorzy niniejszej pracy: dawka początkowa wynosi 3 mln podskórnie 3 razy w tygodniu, podnoszenie dawki jest nieuzasadnione, choć nie jest

wykluczone. Leczenie prowadzi do progresji, odstawienie leku jest możliwe przy uzyskaniu całkowitej remisji. Podawanie leku można indywidualizować, tym bardziej że nie ma zgodności co do schematu leczenia w tym schorzeniu. W niniejszym materiale potwierdzono nie tylko skuteczność leczenia zgodną z wynikami doniesień Olsena i wsp. [31], ale także niską toksyczność tej terapii prowadzonej przez dłuższy czas. Jedynie u 3 chorych wystąpiły objawy nakazujące odstawienie leku. W dwóch przypadkach były to osoby obciążone schorzeniami współistniejącymi — w pierwszym przypadku chorobą psychiczną (zaostrenie psychozy), w drugim zaawansowanym uogólnioną miażdżycą; wzrost stężenia enzymów wątrobowych u chorego z całkowitą remisją autorzy wiążą z nadużywaniem alkoholu. Dwoje chorych zmarło z powodu progresji choroby, nie odnosząc korzyści z terapii interferonem, oboje skierowano do leczenia w zaawansowanym stadium (III), co potwierdza potrzebę rozpoczynania terapii we wcześniejszych stadiach. U pozostałych chorych była możliwość przeprowadzenia leczenia zgodnie z wcześniejszym planem. Obserwując badaną grupę chorych przez 4 lata, odnotowano, że wygląd zmian skórnych, zwłaszcza w przypadku erytrodermii, ulega pewnym wahaniom zależnym od pory roku, temperatury pomieszczenia, ogólnego stanu zdrowia chorego i okresowo może sprawiać wrażenie progresji choroby. Ważne, aby ponownie przeprowadzić u chorego konsultację, ponieważ rozpoznawanie progresji i zbyt szybkie odstawianie leku może być zbyt pochopne, bardzo ważne jest uzyskanie informacji od pacjenta na temat jego odczuć. Również zmiany typu drobnych uwypukleń, plam są labilne, mogą zwiększać się i zmniejszać w trakcie leczenia bez uchwytnej przyczyny. Tylko gwałtowna zmiana morfologii krwi oraz dynamiki może

świadczą o progresji choroby. Ponadto w przypadku pogorszenia należy przede wszystkim wykorzystać efekt dołączenia do leczenia interferonem cytostatyku lub terapii PUVA, wykorzystując efekt synergistycznego działania. Przede wszystkim potwierdzono, że jest to rodzaj terapii, który można stosować bezpiecznie u chorych przez długi czas, uzyskując częściową regresję zmian bądź nawet całkowitą remisję. Pacjenci w pełni akceptują tego typu terapię, nie jest ona dla nich uciążliwa, zwłaszcza w porównaniu z objawami choroby. W dyskusji należy podkreślić zasadność rozszerzenia zakresu leków dostępnych dla tej grupy chorych, takich jak gemcytabina czy dokсорubicyna liposomalna i dokсорubicyna liposomalna pegylowana, stosowanych w monoterapii lub skojarzeniu z interferonem.

Wnioski

1. Interferon alfa-2b w dawce 3 mln 3 razy w tygodniu zastosowany w pierwszej linii leczenia systemowego powoduje istotną poprawę stanu skóry i jakości życia chorych na ziarniniaka grzybiastego.
2. Powyższa dawka leku jest dobrze tolerowana, terapię można prowadzić przez długi czas, nawet latami, umożliwiając chorym prowadzenie normalnego trybu życia.
3. Decyzji o zmianie leczenia nie należy podejmować pochopnie, na podstawie jednorazowej oceny skóry, pamiętając o okresowej labilności zmian zależnej od wielu czynników egzo- i endogennych oraz o przewlekłej naturze tego schorzenia.

Piśmiennictwo

1. Willemze R., Jaffe E.S., Burg G. i wsp. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005; 105: 3768–3785.
2. Saunes M., Nilsen T.I.L., Johannesen T.B. Incidence of primary cutaneous T-cell lymphoma in Norway. *Br. J. Derm* 2009; 160: 376–379.
3. Bradford P.T., Devesa S.S., Anderson W.F., Toro J.R. Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population-based study of 3884 cases. *Blood* 2009; 113: 5064–5073.
4. Willemze R., Dreyling M., Dummer R. Primary cutaneous lymphoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2008; 19 (supl. 2): ii72–ii76.
5. Willemze R., Dreyling M. Primary cutaneous lymphoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2009; 20 (supl. 4): 115–118.
6. Wilcox R.A. Cutaneous T-cell lymphoma: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am. J. Hematol.* 2011; 86: 928–948.
7. de Quatrebarbes J., Estève E., Bagot M. i wsp. Treatment of early-stage mycosis fungoides with twice-weekly applications of mechlorethamine and topical corticosteroids: a prospective study. *Arch. Dermatol.* 2005; 141: 1117–1120.
8. Querfeld C., Rosen S.T., Kuzel T.M. i wsp. Long-term follow-up of patients with early-stage cutaneous T-cell lymphoma who achieved complete remission with psoralen plus UV-A monotherapy. *Arch. Dermatol.* 2005; 141: 305–311.
9. Trautinger F. Phototherapy of mycosis fungoides. *Photodermatol., Photoimmunol. Photomed.* 2011; 27: 68–74.
10. Rupoli S., Barulli S., Guiducci B. i wsp. Low dose interferon-alpha2b combined with PUVA is an effective treatment of early stage mycosis fungoides: results of a multicenter study. *Cutaneous-T Cell Lymphoma Multicenter Study Group. Haematologica* 1999; 84: 809–813.
11. Stadler R., Otte H.G., Luger T. i wsp. Prospective randomized multicenter clinical trial on the use of interferon-2a plus acitretin versus interferon -2a plus PUVA in patients with cutaneous T-cell lymphoma stages I and II. *Blood* 1998; 92: 3578–3581.
12. Navi D., Riaz N., Levin Y.S., Sullivan N.C., Kim Y.H., Hoppe R.T. The Stanford University experience with conventional-dose, total skin electron-beam therapy in the treatment of generalized patch or plaque (T2) and tumor (T3) mycosis fungoides. *Arch. Dermatol.* 2011; 147: 561–567.
13. Yu J.B., Khan A.M., Jones G.W., Reaveley M.M., Wilson L.D. Patient perspectives regarding the value of total skin electron beam therapy for cutaneous T-cell lymphoma/mycosis fungoides: a pilot study. *Am. J. Clin. Oncol.* 2009; 32: 142–144.
14. Bisaccia E., Vonderheid E.C., Geskin L. Safety of a new, single, integrated, closed photopheresis system in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Br. J. Dermatol.* 2009; 161: 167–169.
15. Wollina U., Dummer R., Brockmeyer N.H. i wsp. Multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer* 2003; 98: 993–1001.
16. Quereux G., Marques S., Nguyen J.M. i wsp. Prospective multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin treatment in patients with advanced or refractory mycosis fungoides or Sézary syndrome. *Arch. Dermatol.* 2008; 144: 727–733.
17. Zinzani P.L., Baliva G., Magagnoli M. i wsp. Gemcitabine treatment in pretreated cutaneous T-cell lymphoma: experience in 44 patients. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 2603–2606.
18. Duvic M., Talpur R., Wen S., Kurzrock R., David C.L., Apisarnthanarax N. Phase II evaluation of gemcitabine monotherapy for cutaneous T-cell lymphoma. *Clin. Lymph. Myel.* 2006; 7: 51–58.
19. Avilés A., Nambo M.J., Neri N. i wsp. Interferon and low dose methotrexate improve outcome in refractory mycosis fungoides/Sézary syndrome. *Cancer Biother. Radiopharm.* 2007; 22: 836–840.
20. Piekarczyk R.L., Frye R., Turner M. i wsp. Phase II multi-institutional trial of the histone deacetylase inhibitor romidepsin as monotherapy for patients with cutaneous T-cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 5410–5417.
21. Kavanaugh S.M., Kavanaugh S.A., White L.A., Kolesar J.M. Vorinostat: A novel therapy for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *AJHP* 2010; 67: 793–797.
22. Mann B.S., Johnson J.R., He K. i wsp. Vorinostat for treatment of cutaneous manifestations of advanced primary cutaneous T-cell lymphoma. *Clin. Cancer Res.* 2007; 13: 2318–2322.
23. Duvic M., Vu J. Vorinostat: a new oral histone deacetylase inhibitor approved for cutaneous T-cell lymphoma. *Expert Opin. Invest. Drugs* 2007; 16: 1111–1120.
24. Kaminetzky D., Hymes K.B. Denileukin diftitox for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Biol. Targets Ther.* 2008; 2: 717–724.
25. Lansigan F., Stearns D.M., Foss F. Role of denileukin diftitox in the treatment of persistent or recurrent cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer Manage. Res.* 2010; 2: 53–59.
26. Foyil K.V., Bartlett N.L. Brentuximab vedotin for the treatment of CD30+ lymphomas. *Immunotherapy* 2011; 3: 475–485.
27. Kaye F.J., Bunn P.A. Jr, Steinberg S.M. i wsp. A randomized trial comparing combination electron-beam radiation and chemotherapy with topical therapy in the initial treatment of mycosis fungoides. *New Engl. J. Med.* 1989; 321: 1784–1790.
28. Anderson J.R., Propert K.J., Harrington D.P. Guidelines for reporting outcomes of lymphoma trials. *J. Clin. Oncology* 1988; 6: 559–560.
29. Borden E.C., Parkinson D. Interferons: effectiveness, toxicities, and costs. *Ann. Inter. Med.* 1996; 125: 614–616.
30. Prince H.M., Whittaker S., Hoppe R.T. How I treat mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood* 2009; 114: 4337–4353.
31. Olsen E. Interferon in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatologic therapy* 2003; 16: 311–321.
32. Trautinger F., Knobler R., Willemze R. i wsp. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome. *Eur. J. Cancer* 2006; 42: 1014–1030.
33. Sander C., Flaig M.J., Kaudewitz P., Jaffe E.S. The revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms

- (REAL): a preferred approach for the classification of cutaneous lymphomas. *Am. J. Dermatopathol.* 1999; 21: 274–278.
34. Kempf W., Pfaltz K., Vermeer M.H. i wsp. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), International Society of Cutaneous Lymphoma (ISCL) and United States Cutaneous Lymphoma Consortium (USCLC) consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive. *Blood* 2011; 118: 4024–4035.
35. O'Connor O.A. Pralatrexate: an emerging new agent with activity in T-cell lymphomas. *Curr. Opin. Oncol.* 2006; 18: 591–597.
36. Bunn PA., Ihde D.C., Foon K.A. The role of recombinant interferon alfa-2a in the therapy of cutaneous T-cell lymphomas. *Cancer* 1986; 57: 1689–1695.
37. Strander H. Interferon treatment of human neoplasia. *Adv. Cancer Res.* 1986; 46: 1–265.
38. Roth M.S., Foon K.A. Alpha interferon in the treatment of hematologic malignancies. *Am. J. Med.* 1986; 81: 871–882.
39. Ross C., Tingsgaard P., Jørgensen H., Vejlsgaard G.L. Interferon treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Eur. J. Haematol.* 1993; 51: 63–72.
40. Mughal T.I. Role of interferon alfa-2b in the management of patients with advanced cutaneous T-cell lymphoma. *Eur. J. Cancer* 1991; 27 (supl. 4): S39–S40.
41. Dreno B., Godefroy W.Y., Fleischmann M., Bureau B., Lioux P. Low-dose recombinant interferon- α in the treatment of cutaneous T-cell lymphomas. *Br. J. Dermatol.* 1989; 121: 543–544.
42. Dummer R. et al. Maintenance therapy in cutaneous T-cell lymphoma: who, when, what? *Eur. J. Cancer* 2007; 43: 2321–2329.
43. Fujimura T., Okuyama R., Watabe A. Interferon- α is effective for CD4+, CCR4 – mycosis fungoides. *Int. J. Dermatol.* 2007; 46: 435–438.